

# Vliv lanreotidu na polycystická játra a ledviny u autosomálně dominantní polycystické choroby ledvin: observační studie RESOLVE

Gevers T, Ho J, Monshouwer R, Dekker H, Wetzels J, Drenth J. Effect of lanreotide on polycystic liver and kidneys in autosomal dominant polycystic kidney disease: an observational trial. *Liver Int* 2015;35:1607–1614.

**S**deriváty somatostatinu zatím proběhla řada studií u pacientů především s polycystózou jater, ať už v rámci polycystické choroby ledvin autosomálně dominantního typu (ADPKD), nebo u pacientů s různými formami polycystické choroby jater. V této studii byl zahrnut homogenní soubor pacientů pouze s ADPKD s různým stupněm renální insuficience.

Soubor tvořilo původně 51 pacientů s ADPKD ve věku 18–70 let. Čtyři pacienti byli vyloučeni pro chronickou chorobu ledvin stupně 4 (CKD4), tři pacienti nesplňovali Ravinova kritéria diagnózy ADPKD a u jednoho pacienta nebyla přítomna polycystická choroba jater. Nakonec se studie zúčastnilo 43 pacientů s ADPKD (36 žen, 7 mužů), s eGF > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> dle MDRD (průměrná eGF byla 63 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Všichni pacienti zároveň měli symptomatickou polycystickou chorobu jater. Mezi symptomy patřily bolest/plnost břicha, dyspnoe, nauzea/zvracení, anorexie, hubnutí, bolesti v zádech, žloutenka.

Pacienti byli léčeni 24 týdnů 120 mg dlouze působícím lanreotidem (Somatulín). Přípravek byl podáván podkožně jednou za čtyři týdny. Před léčbou a za šest měsíců poté byli vyšetřeni CT. Primárním sledovaným ukazatelem bylo stanovit změny v objemu polycystických jater před léčbou a po šesti měsících podávání lanreotidu. Sekundárními sledovanými parametry bylo stanovit změny v objemu polycystických ledvin CT vyšetřením, změny v eGF, subjektivní změny gastrointestinálních symptomů plynoucích z velkého objemu polycystických jater. Údaje o objemech jater i ledvin z CT byly zaslepené, měření prováděli dva nezávislí odborníci.

Studii dokončilo 42 pacientů (98 %), jeden pacient odmítl po 16 týdnech pokračovat pro pokles eGF. Medián celkového objemu jater (TLV) se zmenšil ze 4 859 ml na 4 595 ml, s průměrným zmenšením  $-3,1 \pm 4,6$  %. Rozdíl  $-187$  ml byl statisticky významný ( $p < 0,001$ ). Zmenšením TLV odpovědělo na léčbu lanreotidem 84 % pacientů.

Medián celkového objemu ledvin (TKV) se zmenšil z 1 023 ml na 1 012 ml, s průměrným zmenšením  $-1,7 \pm 3,4$  %. Rozdíl  $-17$  ml

byl také statisticky významný ( $p = 0,006$ ). Na léčbu lanreotidem odpovídělo zmenšením TKV 67 % pacientů. Průměrná eGF, hodnocená jak pomocí MDRD, tak pomocí CKD-EPI, klesla za 24 týdnů ze  $63 \pm 17$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na  $60 \pm 17$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (-4 %); eGF klesá první čtyři týdny, poté je již stabilní. Tento pokles je pravděpodobně dán vazokonstrikcí v ledvině, kterou somatostatín způsobil i u zdravých jedinců a u pacientů s jaterní cirhózou. K rychlému poklesu eGF mohla přispět i hypoperfuze ledvin po přísnější kontrole krevního tlaku u sledovaného souboru. Pokles eGF ode dne 0 ke konci měsíce 4,5 byl 0,6 %/1 měsíc u pacientů s ADPKD léčených lanreotidem a 0,8 %/1 měsíc u pacientů s ADPKD bez léčby. Pokles eGF mezi 4. a 6. měsícem u pacientů léčených lanreotidem byl následně 0 %/1 měsíc.

Pacienti vyplňovali dotazník ohledně gastrointestinálních symptomů. Lanreotid výrazně snížil pocit sytosti po jídle (z 86 % na 61 %), tlak v břiše (ze 74 % na 35 %) a dušnost (ze 72 % na 51 %). Kvalita života dle dotazníku nebyla za tak krátké období ovlivněna.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly průjem a křeče v břiše po první injekci. U sedmi pacientů se rozvinula mírná steatorea a byli léčeni pankreatickými enzymy. Čtyři pacienti byli během studie hospitalizováni, jedna pacientka s pyelonefritidou, jedna s krvácením do jaterní cesty a dvě pacientky s infekcí jaterních cyst, které se však vyskytovaly již před léčbou lanreotidem. Z laboratorních nálezů byl zjištěn mírný nárůst glykémie.

## ■ KOMENTÁŘ

**Doc. MUDr. Jana Reiterová, Ph.D.**

Deriváty somatostatínu zahrnují dlouho působící octreotid a lanreotid. Jedná se o metabolicky stabilní analoga somatostatínu, která inhibují po vazbě na receptory SSTR2 expanzi cyst nejen v ledvinách, ale i v játrech. Vedou ke snížení cAMP a tím ke snížené sekreci tekutiny do cyst. Několik menších studií demonstrovalo jejich účinnost na zmenšení objemu polycystických jater u pacientů jak s izolovanou polycystickou chorobou jater, tak s ADPKD.

Tato menší observační studie je významná především tím, že jde o homogenní skupinu symptomatických pacientů s ADPKD (pacienti jen s izolovanou polycystickou chorobou jater byli vyloučeni). Dále byli zahrnuti i pacienti se sníženou renální funkcí, s hodnotou eGF < 0,5 ml/s/1,73 m<sup>2</sup>. Léčbu dobře tolerovali pacienti s CKD3b. Po podání léčby došlo k významnému poklesu eGF o 3,5 %, hodnocené jak MDRD, tak CKD-EPI. Následně však byla renální funkce stabilní, a naopak pokles renální funkce mezi 4. a 6. měsícem byl u pacientů léčených lanreotidem pomalejší (bez statistické významnosti,  $p = 0,23$ ). Podobný vstupní pokles GF byl popsán i ve studii ALADIN, kde byl octreotid podáván 79 pacientům s ADPKD ve stadiu CKD1 a CKD2. Ve studii ALADIN byla GF měřena scintigraficky, což je jistě přesnější. Dokonce u pacientů se vstupním největším poklesem GF byla pak během tří let podávání prokázána největší účinnost léčby, nejvýznamnější zpomalení poklesu GF. Kromě vazokonstrikčního působení derivátů somatostatínu se pravděpodobně jedná i o pokles dlouhodobě nevýhodné hyperfiltrace ve zbylých glomerulech (Caroli et al., 2013). Z těchto studií je tedy pravděpodobné, že deriváty somatostatínu dlouhodobě stabilizují renální funkce. Nyní probíhá tříletá studie s lanreotidem u 300 pacientů s ADPKD, kde budou jako primární cílové parametry hodnoceny právě renální funkce (studie DIPAK).

V této studii odpovídělo 84 % pacientů zmenšením objemu polycystických jater, objem se zmenšil o 187 ml (-3,1 %). Toto zmenšení objemu bylo obdobné (-2,9 % až -4,5 %) jako v dřívějších studiích jak s lanreotidem, tak s dlouhodobě působícím octreotidem.

Zmenšení objemu polycystických jater o 4,5 % při léčbě dlouhodobě působícím octreotidem bylo však pozorováno jen u 12 pacientů s mírnou polycystickou chorobou jater (průměrný objem 1 608 ml) (Caroli, 2010). Nedávná metaanalýza ukázala, že podávání derivátů somatostatínu po dobu 6–12 měsíců vede k 5,3% zmenšení objemu polycystických jater (Gevers et al., 2013). Tento účinek je nejvíce vyjádřen u mladších žen (mladších než 48 let), kde zmenšení objemu polycystických jater dosahovalo dokonce 8 %. Nedávno byl publikován výsledek čtyřleté studie s dlouhodobě působícím octreotidem, kdy po čtyřech letech podávání octreotidu (40 mg měsíčně) došlo dokonce ke zmenšení objemu polycystických jater o 13,2 % (ze 4 047 ml na 3 477 ml), popsáno bylo i zlepšení kvality života pacientů (Hogan et al., 2015). Po ukončení léčby došlo opět k nárůstu objemu polycystických jater, proto je do budoucna určitě důležitá otázka, jak dlouho by bylo prospěšné a bezpečné tuto léčbu podávat. U pacientů s akromegalií, u nichž jsou deriváty somatostatínu podávány dlouhodobě, došlo z nežádoucích účinků jen ke zvýšenému výskytu cholecystolitiázy. V komentované studii žádný výskyt cholecystolitiázy zaznamenán nebyl.

Dále bylo v této studii jednoznačně prokázáno zlepšení gastrointestinálních příznaků plynoucích z obrovského objemu polycystických jater u těchto pacientů. Došlo především ke snížení pocitu plnosti po jídle, napětí v břiše i zlepšení dušnosti.

Objem polycystických ledvin se zmenšil sice méně (-17 ml) než objem jater, ale i toto zmenšení během pouhých šesti měsíců bylo statisticky významné. Z nefrologického pohledu bude jistě nejdůležitější vyčkat výsledků tříleté studie DIPAK.

Závěrem lze tedy říci, že zmiňovaná studie s lanreotidem jednoznačně prokázala vliv léčby na zmenšení objemu polycystických jater i ledvin, zmírnění gastrointestinálních obtíží u pacientů s obrovskými polycystickými játry a bezpečnost podávání lanreotidu pacientům do stadia CKD3b.

## Literatura

- Caroli A, Antiga L, Cafaro M. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5:783–789.
- Caroli A, Perico N, Perna A. Effect of long-acting somatostatin analogue on kidney and cyst growth in autosomal dominant polycystic kidney disease (ALADIN): a randomised, placebo-controlled, multicentric trial. Lancet 2013;382:1485–1495.
- Gevers TJ, Inthout J, Caroli A, et al. Young women with polycystic liver disease respond best to somatostatin analogues: a pooled analysis of individual patient data. Gastroenterol 2013;145:357–365.
- Hogan MC, Masyuk T, Bergstralh MS, Torres VE. Efficacy of 4 years of octreotide long-acting release therapy in patients with severe polycystic liver disease. Mayo Clin Proc 2015;90:1030–1037.